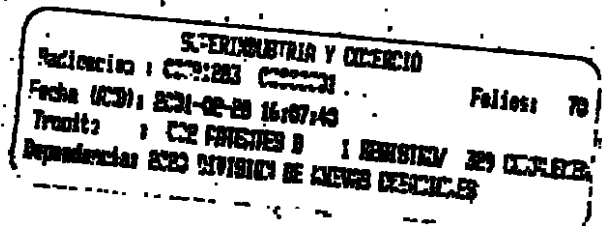


ALVARO CASTELLANOS, M & CIA.
ABOGADOS
AGENTES DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Carrera 9 N° 93-01
Bogotá COLOMBIA



Señora

Jefe de la División de Signos Distintivos
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Desarrollo Económico
E S D

Re: Expediente N° 00 091 283

Solicitud de Patente de Invención titulada "COMPUESTO DE CARBAPENEM
USO DEL MISMO Y COMPUESTOS INTERMEDIOS PARA EL MISMO"
Solicitante KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD

PRESENTACION DE DOCUMENTOS

Yo MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma obrando en mi calidad de apoderada en el asunto de la referencia atentamente me permito presentar a Ud los siguientes documentos

- 1 Copia auténtica del documento de Cesión y Poder debidamente legalizado junto con su traducción oficial
- 2 Sustitución del documento de Cesión y Poder a nombre de MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
- 3 Copia certificada del documento de prioridad JAPONESA No 345535/1999 de Diciembre 3 de 1999 junto con su traducción simple

En consecuencia, solicito a Ud se anexen dichos documentos al expediente citado en la referencia, y se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención

Señor Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
C C No 39 779 654 de Usaquén
T P A No 70819 del Cons Sup de la Judicatura
Carrera 9 No 93-09 - Santa Fe de Bogotá
Teléfonos 610 74 20 - 610 74 80
Código No 08

Santa Fe de Bogotá, D C ,
XCA/nhz

28 FEB. 2001

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6348
Bogotá - COLOMBIA

54
SQ

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: PODER conferido por la sociedad KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

Yo, XIMENA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, el poder que me confirió

KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. en Kyoto, JAPON, en Noviembre 24 de 2.000 debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores el día 2 de Enero del 2.001 bajo el No. 100218, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente de Invención titulada :

"COMPUESTO DE CARBAPENEM, USO DEL MISMO Y COMPUESTOS INTERMEDIOS PARA EL MISMO"

Del Señor Jefe,

Acepto :


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.238 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480

Santafé de Bogotá,

**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**

(Art. 1ro. del decreto 22 62 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Círculo de esta
ciudad compareció el Doctor Ximena

Castellanos

quien Exhibió la cédula de ciudadanía número 39 773 330

expedida en Ubaguá y la tarjeta profesional

número 58 236 del C-57 con

el presente documento dirigido a S.F.C.

y declaró que la firma que aparece en él es suya

Ximena Castellanos

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santa Fé de Bogotá D.C. 16 ENE 2001

AUTORIZO LA ANTERIOR



**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**

(Art. 1ro. del decreto 22 62 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Círculo de esta
ciudad compareció el Doctor Margarita

Castellanos Abogada

quien Exhibió la cédula de ciudadanía número 39 779 654

expedida en Ubaguá y la tarjeta profesional

número 70 319 del C-57 con

el presente documento dirigido a S.F.C.

y declaró que la firma que aparece en él es suya

Margarita Castellanos

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

16 ENE 2001

Santa Fé de Bogotá D.C.

AUTORIZO LA ANTERIOR



CESION PODER

Hiroshi MATSUI

en consideración al pago de la suma de

(\$10.-), que he (mos) recibido, por el presente documento cedido (cedemos) a
Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

una compañía constituida de conformidad con las leyes de
Japón

con oficinas en **38, Nishinokyo Tsukinowa-cho,
 Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444, JAPON**

todos los derechos y títulos sobre la invención denominada
**"COMPUESTO DE CARBAPENEM, USO DEL MISMO Y
 COMPUESTOS INTERMEDIOS PARA EL MISMO"**

EL CESIONARIO firma también el presente y declara que acepta dicha cesión y que confiere poder especial pero amplio y suficiente cuanto en derecho se requiere a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas domiciliadas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - COLOMBIA, para que conjunta o separadamente gestionen ante las competentes Oficinas o Autoridades Nacionales de Colombia la obtención del correspondiente certificado de patente para dicha invención.

Los apoderados mencionados podrán realizar todos los actos necesarios o convenientes para los fines indicados y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones: a) obtención de patentes de invención, diseños industriales y modelos de utilidad; su prórroga, inscripción de su traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir este mandato, inscribir, desistír, recibir, cancelar, renunciar, aceptar modificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado hoy **24 de Noviembre del 2000**

en **Kyoto, Japón**

ASSIGNMENT AND POWER OF ATTORNEY

The undersigned **Hiroshi MATSUI**

In consideration of the sum of

(\$10.-), the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto
Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

a corporation organized under the laws of **Japan**

having a place of business at **38, Nishinokyo Tsukinowa-cho,
 Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japan**

all rights and title to the invention related to
**CARBAPENEM COMPOUND, USE THEREOF AND
 INTERMEDIATE COMPOUND THEREFOR**

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assignment and that grants special power of attorney, full and sufficient as required by law, to XIMENA CASTELLANOS A. and/or MARGARITA CASTELLANOS A. lawyers domiciled in Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - COLOMBIA to represent the company, jointly or separately, before the competent National Offices and Authorities of Colombia to apply for and obtain the corresponding letters Patent for said invention.

The said attorneys shall be empowered to take all steps that might be convenient or necessary for the purpose above stated, for which purpose we authorize said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and Industrial designs; its extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Obtainment of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

Given and signed this **24th day of November, 2000**

In **Kyoto, Japan**

Hiroshi Matsui

Inventors

Hiroshi MATSUI

Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

Assignee

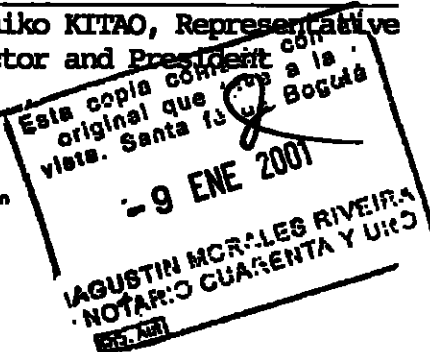
Kazuhiko Kitao

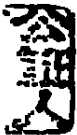
Kazuhiko KITAO, Representative
Director and President

ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
 Tels: (571) 610 7420 / 60 / 80 - Fax: (571) 610 0706 - e-mail: alvarocastellanos@net.co





64

64⁵⁶

登簿番号平成 12 年第	603 号
囑託人 松井 博及び日本の法の下に	
合法的に設立され存在している、604-	
8444日本国京都府京都市中京区西ノ京	
月輪町38番地に所在する 京都薬品	
工業株式会社代表取締役であり添付	
の書類に署名する権限を有している	
北尾和彦 の代理人池田敬子は、当	
公証人の面前でこの譲渡証及び委任状	
にある上記囑託人の署名を自認した。	
よってこれを認証する。_____	
平成 12 年 11 月 28 日	
当公証人役場において	
大阪市中央区平野町2丁目1番2号	
(沢の鶴ビル内)	
大阪法務局所属	
公 証 人	竹内俊

Este copia coincide con el original que tuve a vista. Santa fe de Notario
- 9 ENE 2001
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Registered NO. 603

NOTARIAL CERTIFICATE

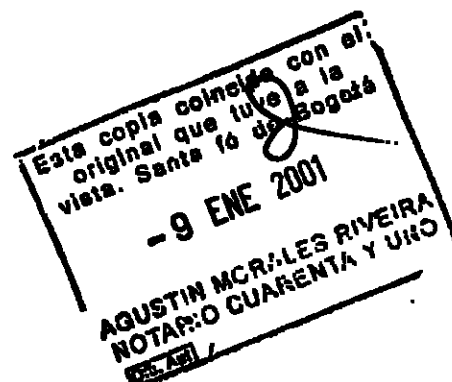
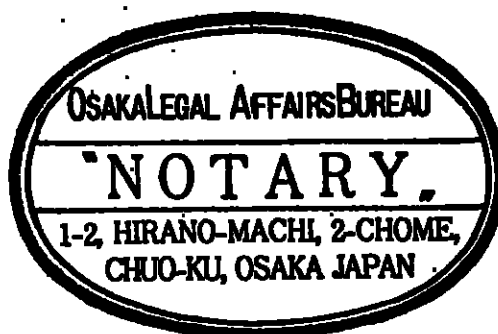
This is to certify that Keiko Ikeda, an agent of Mr. Hiroshi MATSUI and Mr. Kazuhiko Kitao, Representative Director and President of Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd. being legally constituted and existing under the laws of Japan and located at 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japan, who is entitled to sign the attached document, has stated in my very presence that the said Mr. Hiroshi MATSUI and Mr. Kazuhiko KITAO acknowledged themselves to have signed to the attached document.

Dated this 28th day of November, 2000

Shumichi Takachi

NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano-Machi, 2-Chome
Chuo-Ku, Osaka Japan



63 58



第 2506 号

証 明

大阪法務局所属公証人 竹内 俊一

平成 12 年 11 月 28 日付

平成 12 年 登録 第 603 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであるこ
とを証明する。

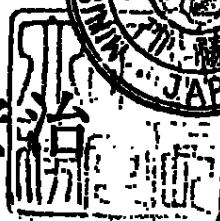
00/01/29
For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, NOV 29 2000 M. H. [Signature]

平成 12 年 11 月 29 日
平成 年 月 日



大阪法務局長

石井 宏治



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 00.11.29

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

Esta copia coincide con el
original que tuve a la
vista. Santa Fe de Bogota
- 9 ENE 2001
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

CONSULADO DE COLOMBIA EN TOKIO, JAPON

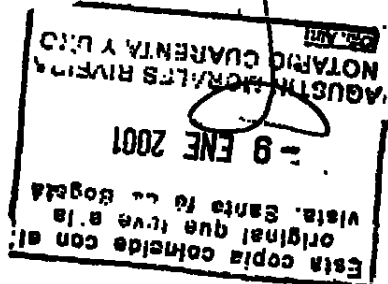
12/4/2000 Toido, Japón, DICIEMBRE, 2000
No. 1036

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA:
que el Señor M.YAMAGISHI, quien autoriza el presente documento, es la
persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a
la) MINISTERIO RELACIONES EXTERIORES DE JAPON y que la firm
y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra para sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del
documento.


Firma y Sello del Cónsul

Derechos: US\$22

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
TOKIO-JAPON

59

El Súscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos:

- 1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía;
- 2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder;

CERTIFICA

Que la compañía **KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.,** está conformada de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas. Que el señor **KAZUHIKO KITAO** en su carácter "REPRESENTATIVE DIRECTOR AND PRESIDENT" de la citada compañía, está autorizado para conferir el poder adjunto.

Que el señor **MASAHIRO YAMAGISHI**, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto.

Tokio, 4 de Diciembre del 2000

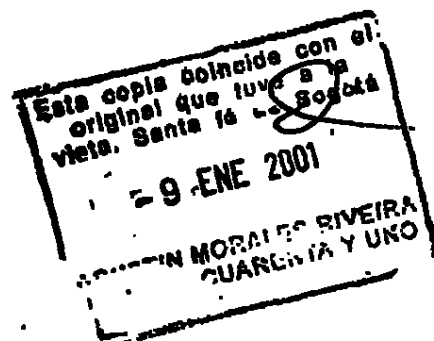

Juan Pablo Campos V.
Encargado de
las Funciones Consulares

Número: 139

Derechos: US\$107

(Ciento siete dolares)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE



Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista Santa Fé de Bogotá

- 9 ENE 2001

AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO
(25.7.97)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

100218

COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JAN 12 A 11:04

EFECTUO DE LEYALDADES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



8
6560

—————**TRADUCCION OFICIAL No. 01-0101**—————

de un documento escrito en INGLÉS, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente. —————

(Anexos a un documento de Cesión con Poder, otorgado por Kyoto
Pharmaceutical Industries Ltd.)

Registro No. 603

CERTIFICADO NOTARIAL

Certifico por medio del presente que Keiko Ikeda, agente del señor Hiroshi MATSUI y Sr. Kazuhiko Kitao, Director Representante y Presidente de Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd. que está legalmente constituida y existe bajo las leyes del Japón y domiciliada en 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japón, quien está facultado para firmar el documento adjunto, ha manifestado en mi presencia que dichos señores Hiroshi MATSUI y Kazuhiko KITAO reconocieron ellos mismos haber firmado el documento adjunto.

Dado hoy día 28 de Noviembre de 2000.

(fdo) ilegible

Notario

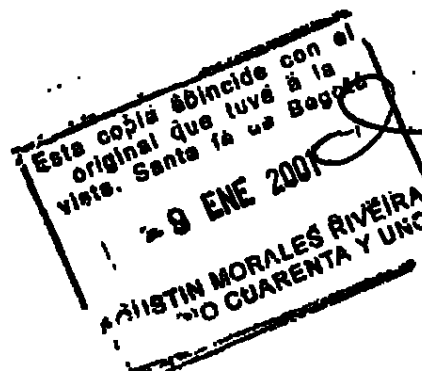
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano-Machi, 2-Chome

Chuo-ku, Osaka Japón

(Sello)

OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE OSAKA – NOTARIO



9
66 61

(Sello)

OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE OSAKA – NOTARIO

1-2, Hirano-machi, 2-chome, Chuo-ki, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido
impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y
que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 00-11-29

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Para la legalización por el cónsul extranjero en Japón, la presente es para
certificar que el sello impuesto aquí es auténtico.

Osaka, Noviembre 29, 2000

(fdo) ilegible

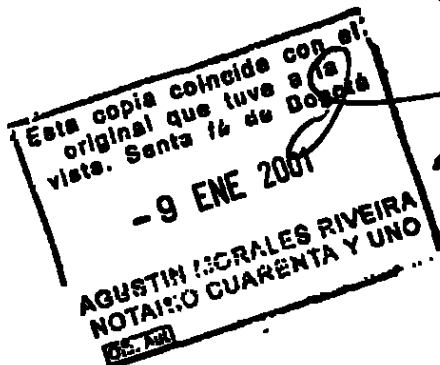
Funcionario

Ministerio de Relaciones Exteriores

(División Consular y de Policía de Emigración)

EN ESPAÑOL legalización de la firma de M. Yamagishi por el Consulado de
Colombia en Tokio, Japón, No. 1036 de Diciembre 4, 2000 y 139 de Diciembre
4, 2000 y legalización de la firma consular de Juan Pablo Campos V. por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 100218 de Enero
2, 2001.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,



Esta copia coincide con el
original que tuve a la
vista Santa Fe de Bogotá
- 9 ENE 2001
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA
2001 JAN 11 PM 4:11
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

HA SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 JAN 11 PM 4:11
EST. DE ESPANOL
SALVADOR DE ENRIQUEZ S.C.

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

4789 10
62
67

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年12月 3日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第345535号

出願人

Applicant(s):

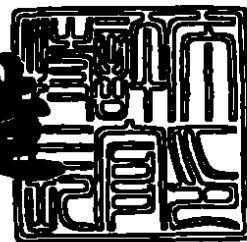
京都薬品工業株式会社



2000年12月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3097448

63
68

【 類名】 特許願

【整理番号】 A4109

【提出日】 平成11年12月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D477/00
A61K 31/40

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県奈良市三松 3 丁目 1 4 番 4 号

【氏名】 松井 博

【特許出願人】

【識別番号】 000161965

【氏名又は名称】 京都薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9712674

【ブルーフの要否】 要

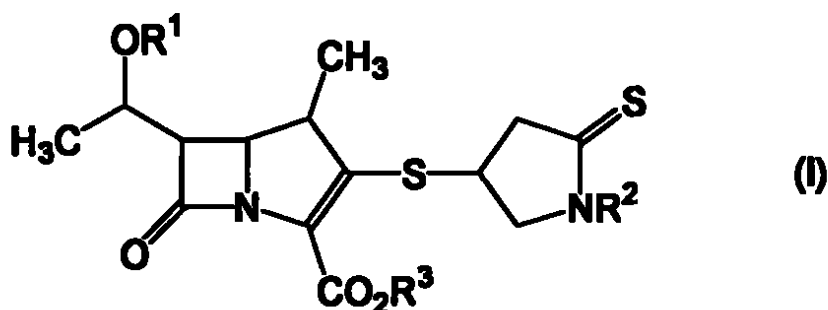
【 類名】 明細

【発明の名称】 カルバペネム化合物、その用途およびその中間体化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中、 R^1 はアミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい α -アミノ酸のアシル基を、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を、 R^3 は置換されていてもよいフェニル基を表す〕で示されるカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 2】 R^1 が中性アミノ酸のアシル基、塩基性アミノ酸のアシル基またはペプチドのアシル基である請求項 1 記載のカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 3】 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 5 - インダニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] -

13
70 65

2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバ
ベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-バリルオキシ)エチル]-
2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバ
ベン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-バリルオキシ)エチル]-
2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバ
ベン-2-エム-3-カルボン酸3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-ロイシルオキシ)エチル]-
2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカル
バベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-ロイシルオキシ)エチル]-
2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカル
バベン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-ロイシルオキシ)エチル]-
2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカル
バベン-2-エム-3-カルボン酸3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-イソロイシルオキシ)エチ
ル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチル
カルバベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-イソロイシルオキシ)エチ
ル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチル
カルバベン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-イソロイシルオキシ)エチ
ル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチル
カルバベン-2-エム-3-カルボン酸3, 4-メチレンジオキシフェニルエス
テル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-グリシルオキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

4
7166

(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 5 - インダニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L - リシルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L - プロリルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L - フェニルアラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、および

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルグリシルオキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル

からなる群より選ばれる請求項 1 記載のカルバベネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

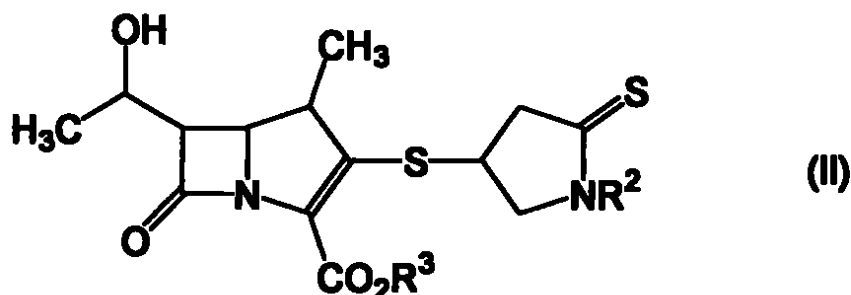
【請求項 4】 請求項 1 記載の一般式 (I) で示されるカルバベネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有する抗菌剤。

【請求項 5】 経口投与用である請求項 4 記載の抗菌剤。

【請求項 6】 一般式 (I I)

67-18
72

【化 2】



〔式中、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を、 R^3 は置換されていてもよいフェニル基を表す〕で示されるカルバペネム化合物またはその塩。

【請求項 7】 (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 5 - インダニルエステル、および

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステル

からなる群より選ばれる請求項 6 記載のカルバペネム化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、細菌感染症の予防・治療剤等として有用な新規カルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩に関し、更に詳細には、十分な経口吸収性と生体内で生成する活性体が強力な抗菌性を有する新規カルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩および当該化合物を有効成分として含有する経口用抗菌剤、ならびに当該カルバペネム化合物製造用の中間体化合物またはその塩に関する。

【0002】

68/10
73

【従来の技術】

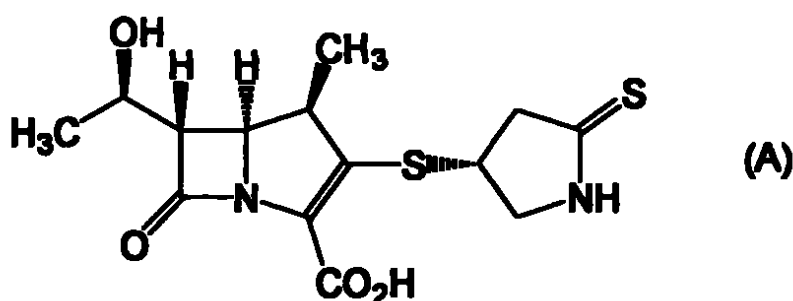
これまでにカルバペネム骨格を有する多くの化合物が感染症治療薬として見出され、その中から優れた抗菌活性を有するいくつかのカルバペネム化合物が実用化され、あるいは実用化のために開発が進められている。

【0003】

例えば、特開平4-279588号公報には、式(A)

【0004】

【化3】



【0005】

で示されるカルバペネム化合物が開示されている。このカルバペネム化合物は、従来のカルバペネム化合物よりも強い抗菌活性を有し、しかもデヒドロペプチダーゼIに対して優れた安定性を示す。

【0006】

しかしながら、上記のようなカルバペネム化合物は消化管からの吸収性に乏しく、临床上注射剤として投与され得るに過ぎない。また、経口剤は注射剤に比べ、投与が容易かつ簡便であり、临床上その有用性は極めて高い。そのため強力な抗菌活性と幅広い抗菌スペクトラムを有し、且つ優れた消化管吸収性を有する経口投与用カルバペネム化合物の開発が強く望まれている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、優れた抗菌性および消化管からの吸収性を有するカルバペネム化合物を提供することである。本発明の他の課題は、当該カルバペネム化合物の用途を提供することである。本発明のさらに他の課題は、当該カルバペネム化

69 17
74

化合物の製造用に適した中間体を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

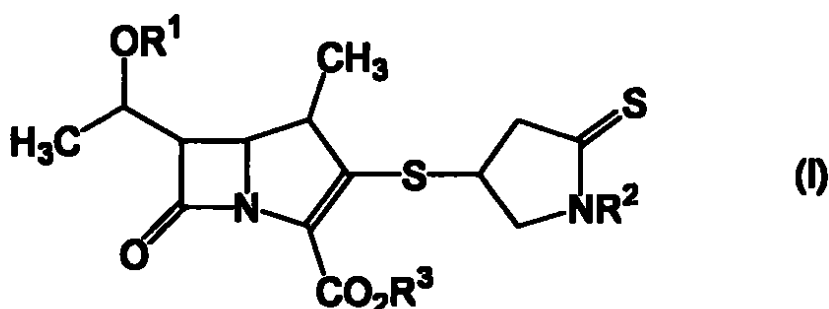
本発明者は、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねてきた結果、下記的一般式（I）で表される新規カルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩が、消化管吸収性に優れ、かつ吸収過程でエステル基が加水分解され、強力な抗菌性を有する活性体として生体内に分布することより、経口用の抗菌剤として極めて有用なことを見出し、さらに当該化合物の製造に利用される新規な中間体化合物を見出して、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、以下の通りである。

（1） 一般式（I）

【0009】

【化4】



【0010】

〔式中、 R^1 はアミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい α -アミノ酸のアシル基を、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を、 R^3 は置換されていてもよいフェニル基を表す〕で示されるカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

（2） R^1 が中性アミノ酸のアシル基、塩基性アミノ酸のアシル基またはペプチドのアシル基である前記（1）記載のカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

（3） （1R, 5S, 6S）-6-〔（1R）-1-（L-アラニルオキシ）エチル〕-2-〔（4R）-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ〕-1-メ

7018
75

チルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル]
- 2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
バペン-2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル]
- 2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
バペン-2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] -
2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバ
ペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] -
2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバ
ペン-2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] -
2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバ
ペン-2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル]
- 2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
バペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル]
- 2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
バペン-2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル]
- 2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
バペン-2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-イソロイシルオキシ) エチ
ル] - 2 - [(4R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチル

214
76

カルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-イソロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチル

カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-イソロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチル

カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカルバペン-

2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカルバペン-

2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカルバペン-

2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-リシルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカルバ-

ペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-プロリルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカル

バペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-フェニルアラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メ

チルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、および

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルグリシルオキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカル

バペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル

2270
77

からなる群より選ばれる前記(1)記載のカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

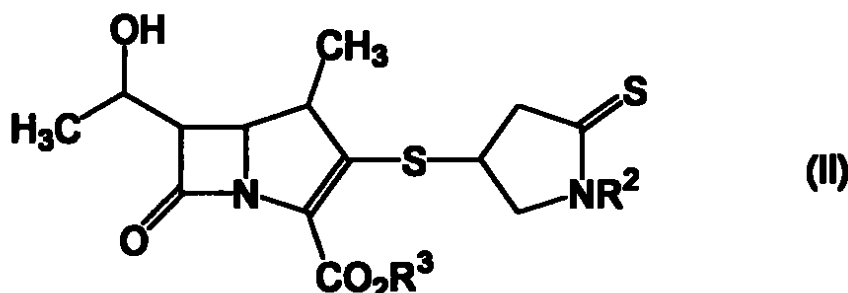
(4) 前記(1)記載の一般式(I)で示されるカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有する抗菌剤。

(5) 経口投与用である前記(4)記載の抗菌剤。

(6) 一般式(II)

【0011】

【化5】



【0012】

〔式中、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を、 R^3 は置換されていてもよいフェニル基を表す〕で示されるカルバペネム化合物またはその塩。

(7) (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステル、および

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸3,4-メチレンジオキシフェニルエステル

からなる群より選ばれる前記(6)記載のカルバペネム化合物。

【0013】

【発明の実施の形態】

以下、本明細 で使用されている各定義について説明する。

【0014】

R¹ における「アミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい α -アミノ酸のアシル基」とは、無置換または1もしくは2個の低級アルキル基で置換されたアミノ基を有し、かつ隣接する酸素原子と共にエステル結合を形成している α -アミノ酸由来のアシル基（ α -アミノ酸のCOOHからOHを除いたアシル基）を意味する。これらのアミノ酸のアシル基は、D体、L体またはDL体のいずれであってもよく、さらには2個以上のアミノ酸がペプチドを形成しているものであってもよい。

【0015】

上記 α -アミノ酸のアシル基のアミノ基を置換しうる「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシルおよびネオヘキシル等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびブチル等が挙げられる。

【0016】

上記「アミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい α -アミノ酸のアシル基」の具体例としては、次のようなものが挙げられる。

- ・ 中性アミノ酸のアシル基：脂肪族アミノ酸のアシル基（グリシル、アラニル、バニル、ロイシル、イソロイシル等）、ヒドロキシアミノ酸のアシル基（セリル、スレオニル等）、含硫アミノ酸のアシル基（システイニル、シスチニル、メチオニル等）、アミドアミノ酸のアシル基（アスパラギニル、グルタミニル等）、芳香族アミノ酸のアシル基（フェニルアラニル、チロシル、トリプトフィル等）、およびイミノ酸のアシル基（プロリル、ヒドロキシプロリル等）等；
- ・ 酸性アミノ酸のアシル基：アスパルチル、グルタミル等；
- ・ 塩基性アミノ酸のアシル基：ヒスチジル、リシル、アルギニル等；
- ・ N-置換アミノ酸のアシル基：サルコシル、N、N-ジメチルグリシル等；

22
79 24

・ペプチドのアシル基：グリシルグリシル等。

好ましくは中性アミノ酸のアシル基、塩基性アミノ酸のアシル基およびペプチドのアシル基である。

【0017】

R^2 における「低級アルキル基」は、上記 α -アミノ酸のアシル基のアミノ基を置換しうる「低級アルキル基」と同義である。

【0018】

R^3 における「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアミノ基、および置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。該置換基の数は1または2個が好ましく、それらは同一または異なってもよい。また、2個の置換基が一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に環を形成していてもよい。

【0019】

上記置換基における「低級アルキル基」は、上記 α -アミノ酸のアシル基のアミノ基を置換しうる「低級アルキル基」と同義である。

【0020】

上記置換基における「低級アルコキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐鎖状または環状のアルキル部分を有するアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ネオヘキシルオキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは炭素数1～4の直鎖状、分岐鎖状または環状のアルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよびシクロプロポキシ等が挙げられる。

【0021】

上記置換基における「低級アルコキシカルボニル基」の低級アルコキシ部分は、上記「低級アルコキシ基」と同義である。好ましい低級アルコキシカルボニル

基としては、具体的には、炭素数 2～5 のアルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルおよびシクロプロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0022】

上記置換基における「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基および低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。低級アルキル基、および低級アルキルカルボニル基の低級アルキル部分は、上記 α -アミノ酸のアシル基のアミノ基を置換しうる「低級アルキル基」と同義である。また、低級アルコキシ基、および低級アルコキシカルボニル基の低級アルコキシ部分は、上記フェニル基を置換しうる「低級アルコキシ基」と同義である。

【0023】

上記置換基における「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としては、上記「置換されていてもよいアミノ基」における置換基と同様のものが挙げられる。

【0024】

上記 2 個の置換基が一緒になってそれらが結合する炭素原子と共に環を形成する場合、 R^3 の具体例としては、4-インダニル、5-インダニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル等が挙げられる。なかでも、5-インダニル、3, 4-メチレンジオキシフェニルが好ましい。

【0025】

本発明のカルバペネム化合物 (I) の薬理的に許容しうる塩としては、カルバペネム化合物 (I) がアミノ基等の塩基性の基を有する場合、酸付加塩が挙げられる。かかる酸付加塩を形成するための酸としては、薬理的に許容しうる酸であれば特に制限はない。かかる酸としては塩酸、硫酸、リン酸および硝酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸およびメタンスルホン酸等の有機酸等が挙げられる。また、カルバペネム化合物 (I) がカルボキシル基等の酸性の基を有する場合、カルバペネム化合物 (I) の薬理的に許容しうる

塩としては、当該酸性の基における塩が挙げられる。かかる塩としては、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩等）等が挙げられる。

【0026】

本発明のカルバベネム化合物（II）の塩としては、特に限定されないが、薬理的に許容しうる塩が好ましい。この薬理的に許容しうる塩としては、上記カルバベネム化合物（I）と同様のものが挙げられる。

【0027】

本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容しうる塩の好適な具体例としては、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5-インダニルエステル、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバ

8277

ベン-2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル、
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル]
 - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
 バベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル]
 - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
 バベン-2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル]
 - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
 バベン-2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-イソロイシルオキシ) エチ
 ル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチル
 カルバベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-イソロイシルオキシ) エチ
 ル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチル
 カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-イソロイシルオキシ) エチ
 ル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチル
 カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエス
 テル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-グリシルオキシエチル] - 2 - [
 (4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバベン-
 2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-グリシルオキシエチル] - 2 - [
 (4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバベン-
 2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-グリシルオキシエチル] - 2 - [
 (4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバベン-

26
78

2-エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル、
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-リシロキシ) エチル] -
 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバ
 ペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-プロリルオキシ) エチル]
 - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
 バペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-フェニルアラニルオキシ)
 エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メ
 チルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - グリシルグリシルオキシエチル]
 - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカル
 バペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル、
 およびこれらの塩酸塩等が挙げられる。

【 0 0 2 8 】

また、本発明の化合物 (I I) の好適な具体例としては、
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4
 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバペン-2-
 エム-3-カルボン酸フェニルエステル、
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4
 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバペン-2-
 エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル、および
 (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4
 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1-メチルカルバペン-2-
 エム-3-カルボン酸 3, 4-メチレンジオキシフェニルエステル
 等が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

本発明のカルバペネム化合物 (I) は、以下の製造法 1 のようにして製造する
 ことができる。

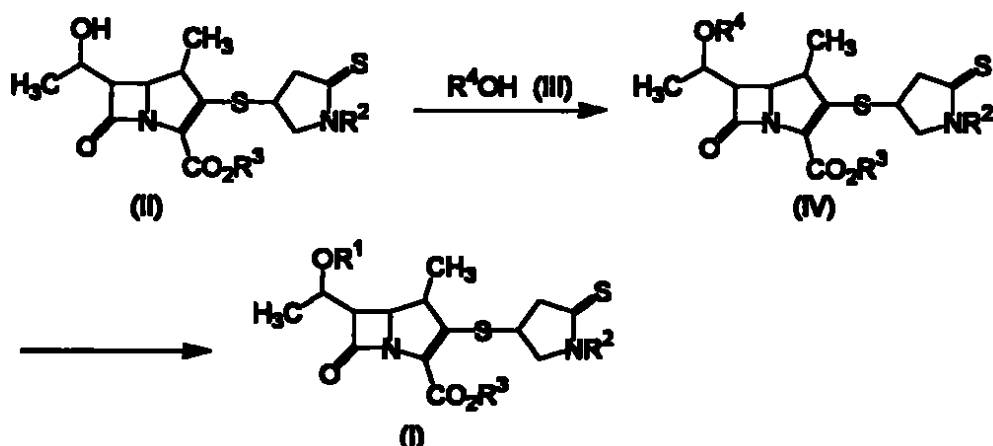
27
84 79

【0030】

製造法 1

【0031】

【化 6】



【0032】

〔式中 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同義であり、 R^4 はアミノ基の少なくとも1個の水素原子がアミノ保護基で置換された α -アミノ酸のアシル基を表す。〕

【0033】

R^4 におけるアミノ保護基としては、フタロイル、ホルミル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、トリメチルシリル、t-ブトキシカルボニル、トリチル、アリル、アリルオキシカルボニル等が挙げられる。また、アミノ保護基中にアミノ基が含まれる場合も同様に、該アミノ基を上記アミノ保護基で保護しておくことが好ましい。

【0034】

化合物 (I) は、化合物 (II) を化合物 (III) によりアシル化し、化合物 (IV) に導いた後、次いで R^4 におけるアミノ保護基を自体公知の方法にて除去することにより得られる。

【0035】

化合物 (IV) は、化合物 (II) と約1~3倍モル量の化合物 (III) またはその反応性誘導体とを、反応を阻害しない溶媒（例えば、ジオキサン、アセ

80 28
85

トニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等、およびこれらの混合物) 中にて、反応させることにより得ることができる。

なお、化合物 (II) の製造法は後述する。

【0036】

上記反応において化合物 (III) は、遊離カルボン酸のまま、あるいはその反応性誘導体として用いられ、いずれの態様も本発明に包含される。即ち、遊離酸あるいはその酸ハライド (酸クロライド、酸ブロマイド等)、アルキル炭酸 (モノエチル炭酸等)、活性アミド (イミダゾール等とのアミド)、エステル (シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステル等) 等の反応性誘導体として当該アシル化反応に供される。

【0037】

また、上記反応において、化合物 (III) を遊離酸で使用する場合には、縮合剤の存在下で反応を行なうことが好ましく、縮合剤の例としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドのようなN, N'-ジ置換カルボジイミド類などの脱水剤が用いられる。さらに、上記反応において、触媒として4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いることが好ましい。

反応温度は特に限定はされないが、副反応を抑えるために比較的低温で行うのが望ましく、通常は-30~40℃、好ましくは-10~30℃で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類等によって異なるが、通常30分~10数時間である。

【0038】

上記のようにして得られる化合物 (IV) からR⁴ におけるアミノ保護基を除去することにより化合物 (I) を得ることができる。該保護基の脱離方法としては、その保護基の種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている方法によって除去することができる。

【0039】

29
81
86

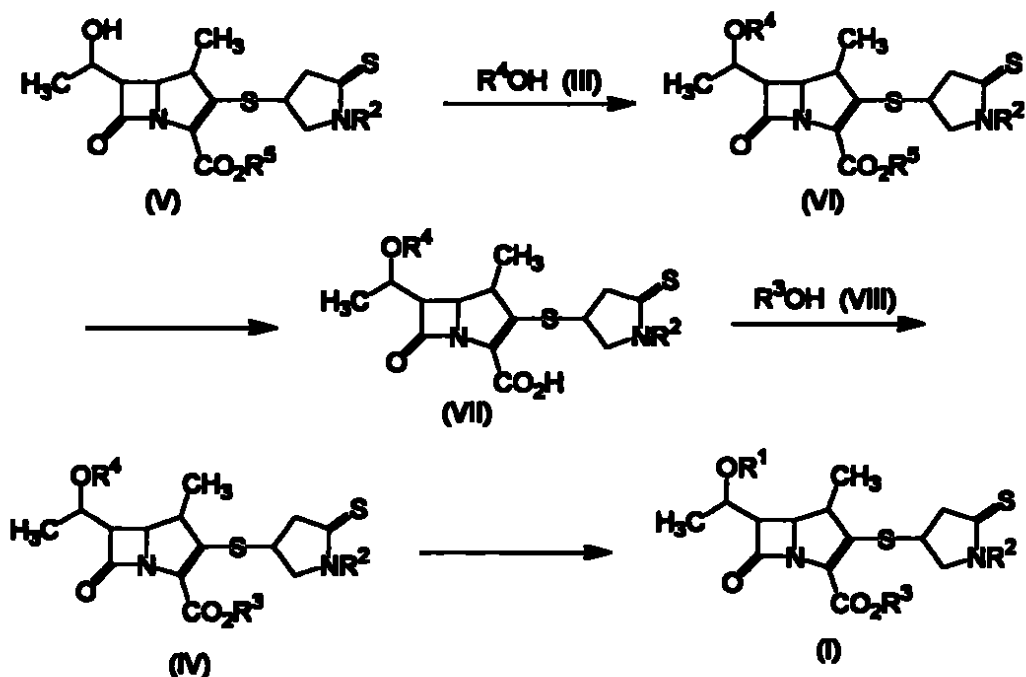
本発明のカルバペネム化合物（I）は、以下の製造法 2 のようにしても製造することができる。

【0040】

製造法 2

【0041】

【化 7】



【0042】

〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同義であり、 R^5 はカルボキシル保護基を表す。〕

【0043】

R^5 としては、*t*-ブチル基、ネオペンチル基、ベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、*p*-ニトロフェニル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、メチルチオメチル基、トリチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、トリメチルシリル基、ジフェニルメトキシベンゼンスルホニル基、ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。

8782

【0044】

化合物(I)は、化合物(V)を化合物(III)によりアシル化し、化合物(VI)に導いた後、 R^5 を自体公知の方法にて除去して化合物(VII)に導き、次いで化合物(VII)と化合物(VIII)を反応させることによって化合物(IV)に導いた後、 R^4 におけるアミノ保護基を自体公知の方法にて除去することにより得られる。

【0045】

化合物(VI)は、化合物(V)と約1~3倍モル量の化合物(III)またはその反応性誘導体とを、反応を阻害しない溶媒(例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等、およびこれらの混合物)中にて、反応させることにより得ることができる。尚、化合物(V)は、特開平4-279588号公報等に記載の方法にて合成することができる。

【0046】

上記反応において化合物(III)は、遊離カルボン酸のまま、あるいはその反応性誘導体として用いられ、いずれの態様も本発明に包含される。即ち、遊離酸あるいはその酸ハライド(酸クロライド、酸ブロマイド等)、アルキル炭酸(モノエチル炭酸等)、活性アミド(イミダゾール等とのアミド)、エステル(シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステル等)等の反応性誘導体として当該アシル化反応に供される。

【0047】

また、上記反応において、化合物(III)を遊離酸で使用する場合には、縮合剤の存在下で反応を行なうことが好ましく、縮合剤の例としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのようなN,N'-ジ置換カルボジイミド類などの脱水剤が用いられる。さらに、上記反応において、触媒として4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いることが好ましい。

反応温度は特に限定はされないが、副反応を抑えるために比較的低温で行うの

が望ましく、通常は $-30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類等によって異なるが、通常30分～10数時間である。

【0048】

上記のようにして得られる化合物(VI)から常法に従い R^5 を除去することにより化合物(VII)が得られる。

【0049】

次いで、化合物(VII)を、反応を阻害しない溶媒(例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等、およびこれらの混合物)中にて適当な縮合剤を用いて約1～20倍モル量の化合物(VIII)と反応させることにより化合物(IV)が得られる。

【0050】

上記反応において触媒として4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いることが好ましい。また、上記反応において使用される縮合剤としては特に限定はないが、好ましくはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのようなN,N'-ジ置換カルボジイミド類などの脱水剤が用いられる。

反応温度は特に限定はされないが、副反応を抑えるために比較的低温で行うのが望ましく、通常は $-30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類等によって異なるが、通常30分～10数時間である。

【0051】

次いで、上記製造法1と同様にして、化合物(IV)から R^4 におけるアミノ保護基を除去することにより化合物(I)が得られる。

【0052】

本発明のカルバペネム化合物(II)は、以下の製造法3のようにして製造することができる。

32

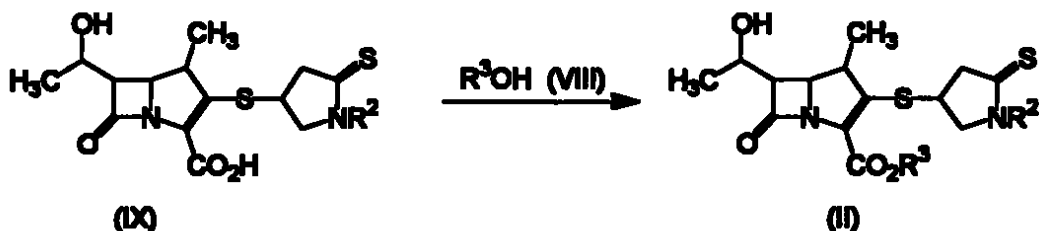
8/84

【0053】

製造法 3

【0054】

【化 8】



【0055】

【式中 R^2 および R^3 は前記と同義である。】

【0056】

化合物 (II) は、反応を阻害しない溶媒（例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等、およびこれらの混合物）中にて、化合物 (IX) を適当な縮合剤を用いて約 1~20 倍モル量の化合物 (VII) と反応させることにより得られる。尚、化合物 (IX) は、特開平 4-279588 号公報等に記載のカルボン酸塩を自体公知の方法にて遊離化し、合成することができる。

【0057】

上記反応において触媒として 4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いることが好ましい。また、上記反応において使用される縮合剤としては特に限定はないが、好ましくは N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのような N, N'-ジ置換カルボジイミド類などの脱水剤が用いられる。

反応温度は特に限定はされないが、副反応を抑えるために比較的低温で行うのが望ましく、通常は -30~40℃、好ましくは 0~30℃で行われる。反応時

85 33
90

間は主に反応温度、反応試薬の種類等によって異なるが、通常30分～10数時間である。

【0058】

上記のようにして得られるカルバペネム化合物(I)および(II)は、必要に応じて常法、例えば、再結晶法、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等によって精製することができる。また、必要に応じてその塩として精製することができる。

【0059】

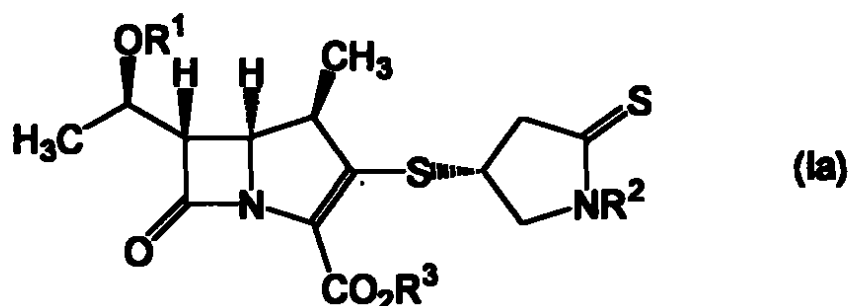
また、カルバペネム化合物(I)および(II)は、自体公知の方法によって、その薬理的に許容しうる塩にすることができる。

【0060】

本発明のカルバペネム化合物(I)および(II)の好ましい立体配位は、それぞれ次の化合物(Ia)および(IIa)である。

【0061】

【化9】



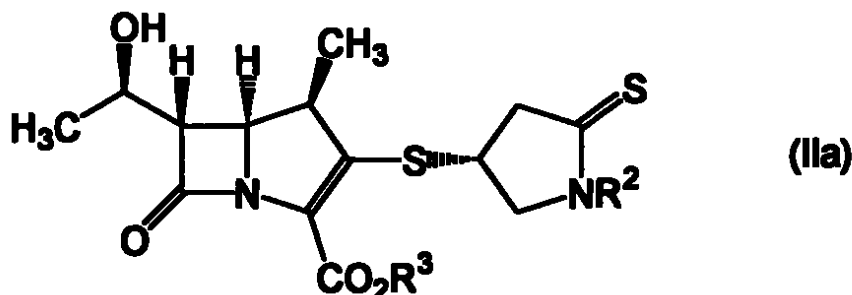
【0062】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記と同義である。]

【0063】

34
9/1 86

【化 1 0】



【0 0 6 4】

〔式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記と同義である。〕

【0 0 6 5】

本発明のカルバペネム化合物（I）またはその薬理的に許容しうる塩は、経口投与することによって速やかに血中へ吸収されて、その代謝物として一般式（I）において R^1 および R^3 が水素原子であるカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩となり、高い血中濃度を示す。

また、カルバペネム化合物（I）は、その薬理的に許容しうる塩とすることによって消化管内での溶解性が著しく高まり、吸収効果がさらに改善され、吸収性が一層高まる。

従って、カルバペネム化合物（I）またはその薬理的に許容しうる塩よりなる感染症予防・治療剤は、経口投与によって上述の通り優れた作用を有するものであり、通常は経口剤として投与される。

【0 0 6 6】

当該感染症予防・治療剤は、自体公知の手段に従って医薬用賦形剤で希釈することにより製造することができる。賦形剤としては、例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等が使用される。

【0 0 6 7】

当該感染症予防・治療剤には、所望によりさらに他の添加剤を配合してもよく、例えば結合剤（例えばデンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等）、崩壊剤（例えばカルボキシメチルセルロース

37 38
92

カルシウム、タルク等)等が好ましい添加剤として挙げられる。諸成分を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えば、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ等経口投与に適した剤型に製剤化することによって、経口投与用の感染症予防・治療剤が製造される。

【0068】

カルバベネム化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与対象、症状、その他によって異なるが、例えば成人の化膿性疾患に対して投与する場合は、例えば1回量約1~4 mg/kg体重程度を1日1~4回程度経口投与する。

【0069】

また、当該カルバベネム化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、他の抗菌活性物質、例えば抗菌剤(ペニシリン類、アミノグリコシド類、セファロsporin類等)または細菌感染による全身的な症状の治療薬(解熱剤、鎮痛剤、消炎剤等)と併用してもよい。

【0070】

次に実施例を挙げて本発明化合物の物性および製造法を具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0071】

【実施例】

実施例1

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸(900 mg)を水(1.92 ml)およびアセトニトリル(19.2 ml)の混合液に溶解し、フェノール(4.96 g)、4-ジメチルアミノピリジン(161 mg)およびN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(598 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、1

0%クエン酸水、5%重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(370mg)を得た。

【0072】

IR ν (Nujol, cm^{-1}) : 3340, 1765, 1720.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.25 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.96 (1H, dd, $J=4.6, 18.2\text{ Hz}$), 3.20~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.36 (1H, br).

【0073】

実施例2

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 5 - インダニルエステル

フェノールに代えて5-インダノール(7.07g)を用いる以外は、実施例1と同様に処理することにより、表題化合物(260mg)を得た。

【0074】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.24 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.90~2.40 (2H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.50 (4H, m), 6.70~7.40 (3H, m), 8.34 (1H, br).

【0075】

実施例3

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステル

フェノールに代えてセサモール(7.28g)を用いる以外は、実施例1と同様に処理することにより、表題化合物(330mg)を得た。

89 37
94

【0076】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J=4.4, 18.4$ Hz), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 6.03 (2H, m), 6.50~7.20 (3H, m), 8.30 (1H, br).

【0077】

実施例4

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) N-アシルオキシカルボニル-L-アラニン (339 mg) を塩化メチレン (13 ml) に溶解し、氷冷下、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (404 mg) を加え、同温度にて15分間攪拌した。実施例1で得られた化合物 (630 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (55 mg) を加え、同温度にて30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、5%重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アシルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル (640 mg) を得た。

【0078】

IR ν (Nujol, cm^{-1}) : 1775, 1715.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.29 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 2.99 (1H, dd, $J=4.2, 18.4$ Hz), 3.20~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.70~6.20 (1H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.34 (1H, br).

【0079】

(2) (1) で得られた化合物 (640 mg) を塩化メチレン (6.4 ml) に溶解し、氷冷下、水 (51 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (16 mg) および水素化トリ-n-ブチルすず (0.39 ml) を加え、同温度にて20分間攪拌した。冷0.1N塩酸 (28 ml) を加え、酢酸エチルにて洗浄後、水層を減圧濃縮し、ダイアイオンHP-21 (三菱化学製) のカラムに付し、アセトニトリル水溶液にて溶出し、目的画分を減圧濃縮、凍結乾燥し、表題化合物 (280 mg) を得た。

【0080】

IR ν (Nujol, cm^{-1}) : 3365, 1745.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.25 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.60~3.00 (1H, m), 3.10~3.80 (4H, m), 3.90~4.30 (3H, m), 4.30~4.40 (1H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 7.00~7.60 (5H, m), 10.34 (1H, br).

【0081】

実施例5

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5-インダニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5-インダニルエステルとN-アリルオキシカルボニル-L-アラニンとを用いて実施例4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アリルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5-インダニルエステルを得た。

29
91
76

【0082】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.28 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.43 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.46 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.90~2.40 (2H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.80 (2H, m), 5.10~5.50 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 6.70~7.50 (3H, m), 8.38 (1H, br).

【0083】

(2) (1) で得られた化合物を実施例4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0084】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.47 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.70~2.40 (2H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.20~3.80 (4H, m), 3.80~4.50 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.70~7.40 (3H, m), 10.34 (1H, br).

【0085】

実施例6

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステルとN-アシルオキシカルボニル-L-アラニンとを用いて実施例4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アシルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジ

92 40
97

ン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸3,4-メチレンジオキシフェニルエステルを得た。

【0086】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.28 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.42 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J=4.2, 18.2$ Hz), 3.20~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.70~6.20 (1H, m), 6.00 (2H, s), 6.50~7.30 (3H, m), 8.30 (1H, br).

【0087】

(2) (1) で得られた化合物を実施例4(2)と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0088】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.44 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 2.70~3.00 (1H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.05 (2H, s), 6.50~7.20 (3H, m), 10.38 (1H, br).

【0089】

実施例7

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-バリルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステルとN-アリルオキシカルボニル-L-バリンとを用いて実施例4(1)と同様に処理することにより、(1R,

93 #
98

5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (N-アリルオキシカルボニル-L-バ
リルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ
] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステルを得た

【0090】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.87 (6H, d, $J=5.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.43 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.70~2.20 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J=4.4$, 18.2 Hz), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.30 (1H, br).

【0091】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0092】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 0.80~1.20 (6H, m), 1.26 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.80~2.50 (1H, m), 2.60~3.00 (1H, m), 3.10~3.80 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.30 (1H, m), 7.00~7.60 (5H, m), 10.30 (1H, br).

【0093】

実施例 8

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (L-バリルオキシ) エチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸 5-インダニルエステル塩酸塩

(1) (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4 R) - ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ] - 1 - メチルカルバペ

ン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステルとN-アリルオキシカルボニル-L-バリンとを用いて実施例4(1)と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(N-アリルオキシカルボニル-L-バリルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステルを得た。

【0094】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.86 (6H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.70~2.50 (3H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.80 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.70~6.20 (1H, m), 6.70~7.50 (3H, m), 8.30 (1H, br).

【0095】

(2) (1) で得られた化合物を実施例4(2)と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 0.80~1.20 (6H, m), 1.28 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.70~2.50 (3H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.50 (4H, m), 5.10~5.30 (1H, m), 6.70~7.40 (3H, m), 10.25 (1H, br).

【0097】

実施例9

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-バリルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸3,4-メチレンジオキシフェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステルと N - アリルオキシカルボニル - L - バリンとを用いて実施例 4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N - アリルオキシカルボニル - L - バリルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステルを得た。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (6H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.45 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.70~2.20 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J=4.2$, 18.4 Hz), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.50 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 6.05 (2H, s), 6.50~7.30 (3H, m), 8.35 (1H, br).

【0099】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0100】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 0.80~1.20 (6H, m), 1.25 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.80~2.50 (1H, m), 2.70~3.00 (1H, m), 3.20~3.80 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.50~7.20 (3H, m), 10.35 (1H, br).

【0101】

実施例 10

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L - ロイシルオキシ) エチル

] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルとN-アリルオキシカルボニル-L-ロイシンとを用いて実施例4(1)と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アリルオキシカルボニル-L-ロイシルオキシ)エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルを得た。

【0102】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.26 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.44 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.50~1.90 (3H, m), 2.90 (1H, dd, $J=4.2, 18.0\text{ Hz}$), 3.00~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.60~6.10 (1H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.34 (1H, br).

【0103】

(2) (1) で得られた化合物を実施例4(2)と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0104】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.80~1.10 (6H, m), 1.27 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.50~1.90 (3H, m), 2.60~3.00 (1H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.30 (1H, m), 7.00~7.60 (5H, m), 10.35 (1H, br).

【0105】

97 45
102

実施例 11

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 5 - インダニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 5 - インダニルエステルと N-アリルオキシカルボニル-L-ロイシンとを用いて実施例 4 (1) と同様に処理することにより、

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アリルオキシカルボニル-L-ロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 5 - インダニルエステルを得た。

【0106】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.43 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.50~2.40 (5H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.30 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.70~6.20 (1H, m), 6.70~7.40 (3H, m), 8.35 (1H, br).

【0107】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0108】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.80~1.10 (6H, m), 1.26 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.36 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.50~2.40 (5H, m), 2.60~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.30 (1H, m), 6.60~7.50 (3H, m), 10.30 (1H, br).

【0108】

実施例 12

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-ロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルと N-アリルオキシカルボニル-L-ロイシンとを用いて実施例 4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アリルオキシカルボニル-L-ロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステルを得た。

【0110】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.43 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.50~1.90 (3H, m), 2.95 (1H, dd, $J=4.4$, 18.2 Hz), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.50 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.50~7.40 (3H, m), 8.35 (1H, br).

【0111】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0112】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.80~1.10 (6H, m), 1.25 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.50~1.90 (3H, m), 2.70~3.00 (1H, m), 3

99 42
104

. 1.0~3.80 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.05 (2H, s), 6.50~7.30 (3H, m), 10.35 (1H, br).

【0113】

実施例 13

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-イソロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルと N-アリルオキシカルボニル-L-イソロイシンとを用いて実施例 4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アリルオキシカルボニル-L-イソロイシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルを得た。

【0114】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70~1.00 (6H, m), 1.00~2.00 (9H, m), 2.96 (1H, dd, $J=4.2, 18.4$ Hz), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.60~6.10 (1H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.35 (1H, br).

【0115】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0116】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 0.70~1.10 (6H, m), 1.26 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.7$ Hz)

100 48
105

z), 1.40~2.30 (3H, m), 2.70~3.00 (1H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 7.00~7.60 (5H, m), 10.35 (1H, br).

【0117】

実施例14

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-イソロイシルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステルとN-アリルオキシカルボニル-L-イソロイシンとを用いて実施例4(1)と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(N-アリルオキシカルボニル-L-イソロイシルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸5-インダニルエステルを得た。

【0118】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.70~1.10 (6H, m), 1.10~2.40 (11H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 6.70~7.50 (3H, m), 8.35 (1H, br).

【0119】

(2) (1)で得られた化合物を実施例4(2)と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0120】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 0.70~1.10 (6H, m), 1.26 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$),

z), 1.40~2.50 (5H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.70~7.50 (3H, m), 10.35 (1H, br).

【0121】

実施例15

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-イソロイシルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸3,4-メチレンジオキシフェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸3,4-メチレンジオキシフェニルエステルとN-アシルオキシカルボニル-L-イソロイシンとを用いて実施例4(1)と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(N-アシルオキシカルボニル-L-イソロイシルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸3,4-メチレンジオキシフェニルエステルを得た。

【0122】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.70~1.10 (6H, m), 1.10~2.00 (9H, m), 2.93 (1H, dd, $J=4.4, 18.2$ Hz), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.60 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 6.07 (2H, s), 6.50~7.40 (3H, m), 8.30 (1H, br).

【0123】

(2) (1)で得られた化合物を実施例4(2)と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0124】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.70~1.10 (6H, m), 1.27 (3H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.40~2.30 (3H, m), 2.70~3.00 (1H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.05 (2H, s), 6.50~7.30 (3H, m), 10.35 (1H, br).

【0125】

実施例 16

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルと N - アリルオキシカルボニルグリシンとを用いて実施例 4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N - アリルオキシカルボニルグリシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルを得た。

【0126】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.44 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=4.4, 18.2\text{ Hz}$), 3.10~3.70 (4H, m), 3.80~4.40 (5H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.40 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.36 (1H, br).

【0127】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0128】

51
103
108

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.28 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.70~3.00 (1H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (5H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 7.00~7.50 (5H, m), 10.38 (1H, br).

【0129】

実施例17

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5 - インダニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5 - インダニルエステルとN - アリルオキシカルボニルグリシンとを用いて実施例4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N - アリルオキシカルボニルグリシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸5 - インダニルエステルを得た。

【0130】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.90~2.40 (2H, m), 2.70~3.10 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (5H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.40 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 6.70~7.50 (3H, m), 8.38 (1H, br).

【0131】

(2) (1) で得られた化合物を実施例4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

【0132】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.25 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.70~2.40 (2H, m), 2.70~3.00 (5H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (5H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.60~7.40 (3H, m), 10.35 (1H, br).

【0133】

実施例18

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - グリシルオキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステルと N - アリルオキシカルボニルグリシンとを用いて実施例4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N - アリルオキシカルボニルグリシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 3, 4 - メチレンジオキシフェニルエステルを得た。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (6H, d, $J=5.0$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.70~2.20 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J=4.2$, 18.4 Hz), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.50 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 6.05 (2H, s), 6.50~7.30 (3H, m), 8.35 (1H, br).

【0135】

(2) (1) で得られた化合物を実施例4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

140
105

【0136】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.33 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.70~3.00 (1H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (5H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.50~7.30 (3H, m), 10.30 (1H, br).

【0137】

実施例 19

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-リシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル 2 塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルと N, N-ジアリルオキシカルボニル-L-リシンとを用いて実施例 4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N, N-ジアリルオキシカルボニル-L-リシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルを得た。

【0138】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.27 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.40~2.20 (6H, m), 2.70~3.70 (7H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.40~4.70 (4H, m), 5.10~5.50 (5H, m), 5.70~6.20 (2H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.32 (1H, br)

【0139】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

106
1A1

【0140】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.28 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.40~2.10 (6H, m), 2.60~3.10 (3H, m), 3.10~3.70 (4H, m), 3.70~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 7.00~7.60 (5H, m), 10.30 (1H, br).

【0141】

実施例20

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-プロリルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステルとN-アリルオキシカルボニル-L-プロリンとを用いて実施例4(1)と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(N-アリルオキシカルボニル-L-プロリルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステルを得た。

【0142】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.28 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.44 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.70~2.40 (4H, m), 2.90 (1H, dd, $J=4.0, 18.2$ Hz), 3.00~3.70 (6H, m), 3.80~4.70 (6H, m), 5.10~5.40 (3H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.25 (1H, br).

【0143】

(2) (1)で得られた化合物を実施例4(2)と同様に処理することにより表題化合物を得た。

58
107
112

【0144】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.70~2.40 (4H, m), 2.70~3.00 (1H, m), 3.00~3.70 (6H, m), 3.80~4.60 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 7.00~7.60 (5H, m), 10.28 (1H, br).

【0145】

実施例21

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (L-フェニルアラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルとN-アリルオキシカルボニル-L-フェニルアラニンとを用いて実施例4(1)と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N-アリルオキシカルボニル-L-フェニルアラニルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルを得た。

【0146】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.29 (3H, d, $J=7.6$ Hz), 1.46 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=4.2, 18.4$ Hz), 3.10~3.70 (6H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.40 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 7.00~7.60 (10H, m), 8.28 (1H, br).

【0147】

(2) (1) で得られた化合物を実施例4(2)と同様に処理することにより表題化合物を得た。

56
113108

【0148】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.70~3.00 (1H, m), 3.10~3.70 (6H, m), 3.80~4.40 (4H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 7.00~7.60 (10H, m), 10.30 (1H, br).

【0149】

実施例 22

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - グリシルグリシルオキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) (1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルと N - アリルオキシカルボニルグリシルグリシンとを用いて実施例 4 (1) と同様に処理することにより、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (N - アリルオキシカルボニル - グリシルグリシルオキシ) エチル] - 2 - [(4R) - ピロリジン - 2 - チオン - 4 - イルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸フェニルエステルを得た。

【0150】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.26 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J=4.0, 18.4$ Hz), 3.10~3.80 (6H, m), 3.80~4.40 (5H, m), 4.50~4.70 (2H, m), 5.10~5.40 (4H, m), 5.70~6.10 (1H, m), 7.10~7.60 (5H, m), 8.40 (1H, br).

【0151】

(2) (1) で得られた化合物を実施例 4 (2) と同様に処理することにより表題化合物を得た。

19
114

【0152】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 1.28 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.70~3.00 (1H, m), 3.10~3.80 (6H, m), 3.80~4.40 (5H, m), 5.10~5.40 (1H, m), 7.00~7.60 (5H, m).

【0153】

実施例23

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(L-アラニルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル塩酸塩

(1) N-アシルオキシカルボニル-L-アラニン (218 mg) を塩化メチレン (6 ml) に溶解し、氷冷下、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (260 mg) を加え、同温度にて15分間攪拌した。(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (300 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (26 mg) を加え、同温度にて30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、5%重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(N-アシルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (324 mg) を得た。

【0154】

IR ν (Nujol, cm^{-1}) : 1750, 1710, 1645.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.27 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.40 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.44 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J=4.4, 18.2$ Hz), 3.20~3.70 (4H, m), 3.90~4.40 (4H, m), 4.50~4.70 (2

H, m), 5.10~5.60 (6H, m), 5.70~6.20 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.22 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1H, br).

【0155】

(2) (1) で得られた化合物 (324 mg) をテトラヒドロフラン (12 ml)、エタノール (4 ml)、0.1Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) (12 ml) の混合液に溶解し、5%パラジウム-炭素触媒 (230 mg) の存在下、室温で2時間水素添加した。不溶物をろ去後、酢酸エチルで洗浄した。水層をクエン酸にて酸性とし、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧下8.0 g迄濃縮した。フェノール (72 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (31 mg) およびN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (116 mg) を加え、室温にて1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、5%重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-(N-アリルオキシカルボニル-L-アラニルオキシ)エチル]-2-[(4R)-ピロリジン-2-チオン-4-イルチオ]-1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボン酸フェニルエステル (90 mg) を得た。IRおよびNMRは実施例4 (1) の化合物のそれらと同一であった。

【0156】

(3) (2) で得られた化合物 (90 mg) を実施例4 (2) と同様に処理し、表題化合物 (30 mg) を得た。IRおよびNMRは実施例4の表題化合物のそれらと同一であった。

【0157】

[実験例]

次に本発明化合物の優れた性質を明らかにするために、以下のようにして経口吸収実験を行った。

【0158】

実験例1 (経口吸収実験)

マウス (一群3匹) に本発明化合物 (実施例4の化合物) 20 mg/kgを経

117
116

口投与し、加水分解されたカルバペネム化合物（A）の0.125、0.25、0.5、1.0、1.5および2.0時間後における各血漿中濃度を、検定菌 *Bacillus subtilis* ATCC6633、培地 *sodium citrate agar* でペーパーディスク法を用いて測定した。結果を表1に示す。

【0159】

【表1】

試験化合物	血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)						$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
	0.125hr	0.25hr	0.5hr	1.0hr	1.5hr	2.0hr	
実施例4	4.34	4.86	3.83	1.74	0.88	0.37	4.53

【0160】

製剤処方例1

下記の組成よりなる錠剤を、通常の方法で製造した。

実施例4の化合物	125mg
ポリビニルピロリドン	20mg
デンプン	20mg
ステアリン酸マグネシウム	20mg

【0161】

製剤処方例2

実施例4の化合物および酒石酸を添加混合し、通常のカプセル充填方法に従いカプセル剤を製造した。

実施例4の化合物	125mg
酒石酸	25mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

デンプンを加えて全量300mgとした。

【0162】

製剤処方例3

下記組成に従いドライシロップ剤を製造した。

実施例 4 の化合物	62.5 mg
クエン酸	25 mg
砂糖	70 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20 mg

【0163】

【発明の効果】

本発明のカルバペネム化合物（I）またはその薬理的に許容しうる塩は、経口投与による消化管吸収性に優れており、かつ生体内で生成する活性体が幅広い菌種に対して十分な抗菌性を示すものであり、感染症（特に、細菌感染症）予防・治療剤として極めて有用である。当該感染症予防・治療剤は、例えば人を含む温血動物（犬、ネコ、牛、馬、ラット、マウス等）の細菌に起因する疾患（例えば、化膿性疾患、呼吸器感染症、胆道感染症、尿路感染症等）に対する予防・治療剤として用いることができる。また、カルバペネム化合物（II）は、カルバペネム化合物（I）の中間体化合物として有用である。

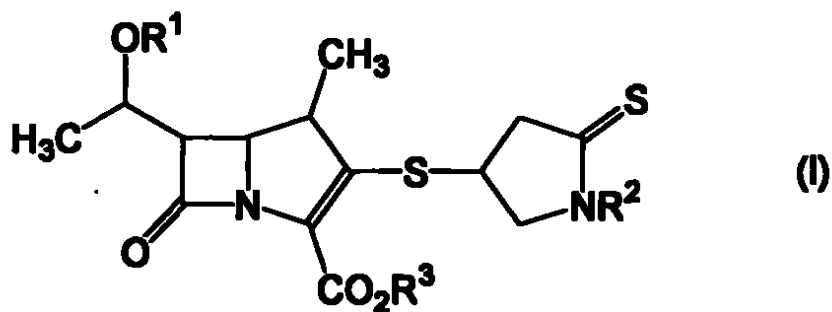
11319

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中、 R^1 はアミノ基が低級アルキル基で置換されていてもよい α -アミノ酸のアシル基を、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を、 R^3 は置換されていてもよいフェニル基を表す〕で示されるカルバペネム化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【効果】 本発明のカルバペネム化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、経口投与による消化管吸収性に優れており、かつ生体内で生成する活性体が幅広い菌種に対して十分な抗菌性を示すものであり、感染症（特に、細菌感染症）予防・治療剤として極めて有用である。

【選択図】 なし

114
119
67

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000161965]

1. 変更年月日

1990年 8月30日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地

氏 名

京都薬品工業株式会社

115
120

OFICINA DE PATENTES DEL GOBIERNO JAPONES

**Por la presente se certifica que lo que obra anexo a ésta es
copia fiel de la siguiente solicitud como se presentó en esta
oficina.**

Fecha de Presentación: Diciembre 3, 1999

Número de Solicitud: 11 345535

Solicitante(s): Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

1-12-2000

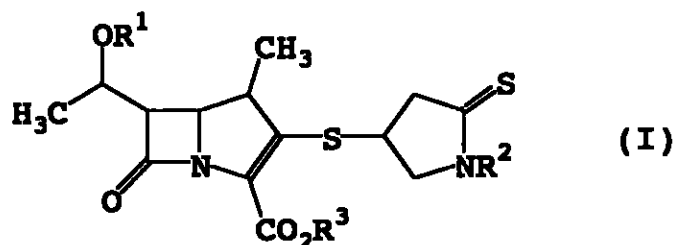
**Por autoridad del
Comisionado de la Oficina de Patentes**

2000-3097448

4789 . 64
116
121

Claims f JP 345535/1999

1. A carbapenem compound of the formula (I)



wherein

- 5 R^1 is an acyl group from α -amino acid wherein the amino is optionally substituted by lower alkyl,
 R^2 is a hydrogen atom or a lower alkyl, and
 R^3 is an optionally substituted phenyl,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10
2. The carbapenem compound of claim 1, wherein R^1 is acyl group from neutral amino acid, acyl group from basic amino acid or acyl group from peptide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 3. The carbapenem compound of claim 1, which is selected from the group consisting of
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alanyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,
20 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alanyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 5-indanyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alanyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 3,4-
25 methylenedioxyphenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 5-indanyl
30 ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 3,4-

65

1A
122

- methylenedioxyphenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leucyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,
- 5 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leucyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 5-indanyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leucyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 3,4-
- 10 methylenedioxyphenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleucyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleucyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-
- 15 2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 5-indanyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleucyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 3,4-
- methylenedioxyphenyl ester,
- 20 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glycyloxyethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glycyloxyethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 5-indanyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glycyloxyethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-
- 25 4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 3,4-
- methylenedioxyphenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-lysiloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,
- 30 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-prolyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-phenylalanyloxy)ethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic
- 35 acid phenyl ester, and
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glycylglycyloxyethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,

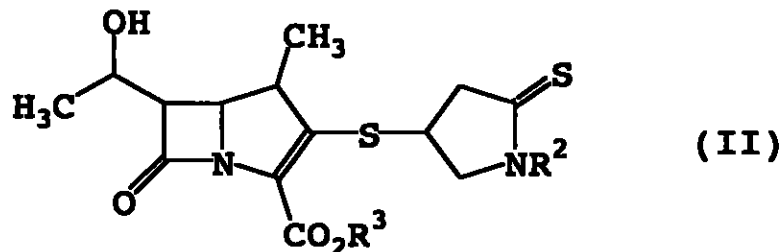
118-66
123

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. An antibacterial agent comprising the carbapenem compound of claim 1, which is represented by the formula (I), or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

5. The antibacterial agent of claim 4, which is for oral administration.

- 10 6. A carbapenem compound of the formula (II)



wherein

R² is a hydrogen atom or a lower alkyl, and

R³ is an optionally substituted phenyl,

- 15 r a salt thereof.

7. The carbapenem compound of claim 6, which is selected from the group consisting of

- 20 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid phenyl ester,

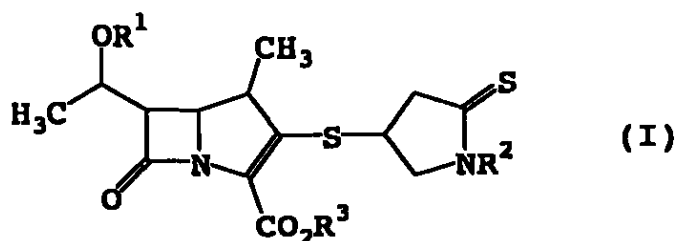
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 5-indanyl ester,
and

- 25 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(4R)-pyrrolidine-2-thion-4-ylthio]-1-methylcarbapen-2-em-3-carboxylic acid 3,4-methylenedioxyphenyl ester.

124119

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carbapenem de la fórmula (I)



en donde

R^1 es un grupo acilo de un alfa-aminoácido en donde el amino está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

R^2 es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior,

R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de carbapenem de la reivindicación 1, en donde R^1 es grupo acilo de aminoácido neutro, grupo acilo de aminoácido básico o grupo acilo de péptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de carbapenem de la reivindicación 1, el cual es seleccionado del grupo consistente de fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidina-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidina-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-alaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidina-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

Fenil éster de ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidina-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, 5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidina-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

120 ~~60~~
125

3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-valiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

Fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-leuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-isoleuciloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

3,4-metilendioxifenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-L-gliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-lisiloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-proliloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-(L-fenilalaniloxi)etil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y

69
121
126

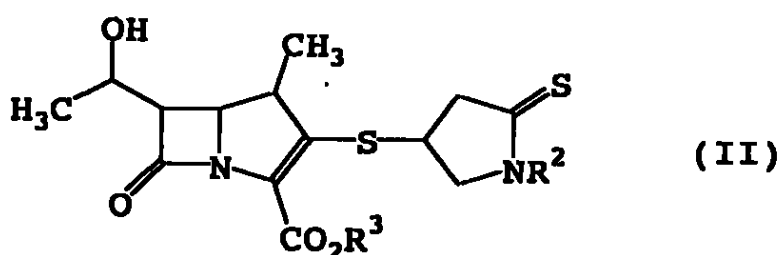
fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-glicilgliciloxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un agente antibacteriano que comprende el compuesto de carbapenem de la reivindicación 1, el cual es representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

5. El agente antibacteriano de la reivindicación 4, el cual está destinado para uso oral.

6. Un compuesto de carbapenem de la fórmula (II)



en donde

R^2 es un átomo de hidrógeno u un alquilo inferior, y

R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo.

7. El compuesto de carbapenem de la reivindicación 6, el cual es seleccionado del grupo consistente de

fenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico,

12A 122 30

5-indanil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-2-tion-4-
iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, y

3,4-metilendioxfenil éster del ácido (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-2-[(4R)-pirrolidin-
2-tion-4-iltio]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico.